

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2017/2018

Rui Pedro Ribeiro Rodrigues

**Imunoterapia no tratamento cancro pulmonar**  
**Immunotherapy in the treatment of lung cancer**

março, 2018

**FMUP**

Rui Pedro Ribeiro Rodrigues  
Imunoterapia no tratamento cancro pulmonar  
Immunotherapy in the treatment of lung cancer

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Pneumologia**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Doutor Venceslau José Coelho Pinto Espanhol**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Jornal Brasileiro de Pneumologia**

março, 2018

**FMUP**

Eu, Rui Pedro Ribeiro Rodrigues, abaixo assinado, nº mecanográfico 201709081, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rui Pedro Ribeiro Rodrigues

NOME

Rui Pedro Ribeiro Rodrigues

NÚMERO DE ESTUDANTE

201709081

E-MAIL

up201709081@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pneumologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CANCRO DO PULMÃO

ORIENTADOR

Prof. Doutor Venceslau Pinto Espanhol

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rui Pedro Ribeiro Rodrigues

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CANCRO DO PULMÃO  
IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LONG CANCER

Rui Pedro Ribeiro Rodrigues

Venceslau José Coelho Pinto Espanhol

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência: Rui Pedro Ribeiro Rodrigues

Rua de São Pedro nº 130

4445-207 Alfena, Portugal

E- mail: up201709081@med.up.pt

## **Resumo**

O cancro do pulmão foi responsável por 1,69 milhões de mortes no mundo, em 2015, assumindo-se, assim, como a primeira causa de morte por doença oncológica.

Devido à sua elevada incidência, reduzida sobrevida e consequente impacto biopsicosocioeconómico, durante os últimos 10 anos observa-se um crescente esforço para encontrar novos e mais eficazes tratamentos.

A imunoterapia emerge como um promissor tratamento, através da alteração do microambiente do tumor e bloqueio da evasão ao sistema imunitário, combatendo o crescimento e desenvolvimento neoplásico. Assim, surge a necessidade de avaliar a eficácia de inibidores PD-1 e PD-L1 no cancro do pulmão. Nomeadamente, os anticorpos anti PD-1 nivolumab e pembrolizumab e os anticorpos anti PD-L1 atezolizumab e Durvalumab.

Este trabalho tem como objetivo a abordagem, revisão e reflexão da implementação da imunoterapia e os resultados obtidos. Como tal, incidirá em estudos que foram publicados e nos últimos ensaios randomizados que exploram a imunoterapia no cancro do pulmão. Estes revelaram resultados muito esperançosos que indiciam uma nova direção no tratamento deste cancro.

Para a execução do mesmo, foi realizada uma exaustiva pesquisa bibliográfica através do motor de busca Pubmed. Também foram consultados (ESMO) European Society for Medical Oncology, FDA (Food and Drug Administration) e ASCO (American Society of Clinical Oncology) e Jornal of Clinical Oncology.

**Palavras chave:** Cancro do pulmão, Imunoterapia, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab

## **Abstract**

Lung cancer accounted for 1.69 million deaths worldwide in 2015, becoming the leading cause of cancer death.

Due to its high incidence, low survival rate and consequent biopsychosocial and economic impact over the past 10 years. There is a struggle to find new and more effective treatments.

Immunotherapy emerges as a promising treatment, by altering the tumor's microenvironment and blocking evasion to the immune system, counteracting neoplastic growth and development. Thus, there is a need to evaluate the efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in lung cancer. Namely, the anti-PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab and anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and Durvalumab.

This work aims to review and reflect on the implementation of immunotherapy and the results obtained. Inevitably, this will focus on published studies and randomized trials that explore immunotherapy in lung cancer. These have shown to be very promising results that indicate a new direction in the treatment of this cancer.

For the execution of this paper, a bibliographic search was performed through the Pubmed search engine. They were also consulted (ESMO) European Society of Medical Oncology, FDA (Food and Drug Administration), ASCO (American Society of Clinical Oncology) and Journal of Clinical Oncology.

**Key Words:** Lung Cancer, Immunotherapy, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab

## Índice

Introdução.....	5
Métodos .....	6
Resultados .....	8
1. Fisiologia e contextualização histórica.....	8
2. Nivolumab .....	9
3. Pembrolizumab .....	11
4. Atezolizumab.....	13
5. Durvalumab .....	15
Discussão .....	17
Bibliografia .....	19
Anexos .....	22



## **Introdução**

O cancro do pulmão constitui a primeira causa de morte por cancro e é um dos mais frequentes a nível mundial, pelo que se revela um importante problema de saúde. É a principal causa de morte relacionada com cancro resultando em 1,6 milhão de vidas por ano, o equivalente a três mortes a cada cinco minutos. (ASCO, 2017)

De todos os novos diagnósticos de cancro do pulmão, 85% correspondem a cancro do pulmão de células não pequenas (CPNPC), e destes aproximadamente 75% são identificados em estadios avançados. (1) No global, apenas 16,6 % dos pacientes com cancro do pulmão sobrevive 5 ou mais anos. (2)

A quimioterapia adjuvante aumenta a sobrevida a 5 anos em apenas 5%, continuando a cirurgia a ser a melhor opção para a remissão a longo prazo.(3)

Apesar da melhoria impulsionada por novas abordagens terapêuticas nos últimos resultados clínicos, o prognóstico permanece desfavorável. Assim, a procura de novas terapias que contrariem a curta sobrevida assume um papel preponderante na terapêutica.

A imunoterapia serve-se da administração de anticorpos para aumentar a resposta imunológica do hospedeiro e alterar o microambiente do tumor. Deste modo, e sendo o sistema imunitário o meio utilizado, consegue-se obter não só especificidade, como também memória imunológica.

Após comprovada eficácia no tratamento do melanoma, desenvolveram-se ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia no tratamento do cancro do pulmão.

Os anticorpos anti PD-1 (Programmed cell death 1) nivolumab e pembrolizumab, e os anticorpos anti PD- L1 (Programmed death-ligand 1) atezolimab e durvalumab têm sido alvo de vários estudos o que levam a revisões regulares das guidelines de prática clínica.

Este trabalho emerge como resultado de uma intensa pesquisa bibliográfica sobre cancro de pulmão e imunoterapia. Assim, pretende-se abordar algumas das terapêuticas usadas no tratamento do cancro do pulmão, nomeadamente a imunoterapia e fármacos inibidores de checkpoint, e descrever os seus mecanismos de ação e resultados terapêuticos.

## Métodos

Para a execução do presente trabalho, foi realizada uma exaustiva pesquisa bibliográfica através do motor de busca Pubmed, entre Setembro 2017 e Janeiro de 2018. Numa fase inicial, procedeu-se a uma pesquisa mais abrangente, com recurso às palavras “LungCancer” e “Imunotherapy”, resultando vários artigos, que foram seleccionados por datas mais recentes e por revistas de referência. Assim, surgiram um elevado número de artigos que foram explorados, no sentido de encontrar palavras chave que conduzissem a uma pesquisa mais exaustiva e mais minuciosa.

Sobre o cancro de pulmão surgiram diversos artigos, que foram consultados, no entanto dada a inespecificidade dos artigos sobre este tratamento, foram limitados aos mais relevantes e direccionados para a problemática em questão.

Os trabalhos sobre imunoterapia no cancro do pulmão foram usados para a execução do presente trabalho e para a segunda parte da pesquisa efetuada. Esta, realizada com recurso a palavras mais específicas e referidas nos primeiros artigos. Resultando numa pesquisa mais aprofundada e só de artigos em inglês e de revistas de referência, com recurso às palavras “nivolumab”, “pembrolizumab”, “atezolimab” e “durvalumab”.

Dada a constante atualização sobre este tratamento no cancro do pulmão, emerge a necessidade de consultar as normas de orientação, quer Europeias, quer Americanas para o tratamento de cancro do pulmão, das quais destaco a (ESMO) European Society for Medical Oncology, FDA (Food and Drug Administration) e ASCO (American Society of Clinical Oncology). De referir também, que houve a necessidade de recorrer ao artigo “Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer.” publicado no Journal of Clinical Oncology não disponível na Pubmed.

Nesta fase, foram seleccionados artigos referentes a investigações realizadas. Estes, em conjunto com os obtidos na primeira fase foram explorados e usados na construção do presente trabalho.

Deste modo, nesta pesquisa bibliográfica faz-se referência a um número de artigos que foram referidos ao longo do trabalho, mas muitos outros foram consultados e explorados para permitir elaborar uma sequência lógica e o encadeamento dos recursos bibliográficos encontrados.

## Resultados

### 1. Fisiologia e contextualização histórica

Devido à alta incidência e mortalidade, o cancro do pulmão sempre teve grande impacto nos aspetos sociais e laborais de qualquer comunidade. Ademais, a escassez de soluções eficientes para combater esta doença sempre instigou a comunidade médica e científica na procura de mais e melhores tratamentos.

Lieping Chen, imunologista da Universidade de Yale em New Haven, Connecticut, investigou o processo que levaria as moléculas da superfície das células tumorais a afetar a resposta imune do organismo. Desta forma, Chen procurou encontrar moléculas específicas que estimulassem uma resposta imune contra tumores ou inibissem o bloqueio dessa resposta. (4)

No final da década de 1990 na MayoClinic, Chen e a sua equipa descobriram e clonaram o gene codificante de uma proteína que mantém a resposta imune sob controlo.(4) Assim, identificou B7-H1 como uma molécula com homologia com B7-1 e B7-2. (5) No entanto, apesar de não ter sido constatado que B7-H1 seja um ligando para PD-1, relatou-se que B7-H1 co-estimularia as células T através de um recetor diferente de CD28 (Cluster of Differentiation 28), CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) ou ICOS (Inducible T-cell costimulator), levando, assim, à produção de IL- 10 (Interleukin 10). Constatou-se, ainda, níveis não detetáveis de IL-2 (Interleukin 2).(4)

Pouco depois desta descoberta os investigadores do Instituto de Genética de Cambridge descobriram o mecanismo de ação desta molécula. Mais especificamente, descobriram que esta molécula, semelhante a B7-1, era um ligando para PD-1 e nomearam-na de PD-L1. (6) No CPNPC esta proteína é expressa em 27%-57.5% dos casos.(7)

A via PD-1 inibe a atividade das células T em tecidos periféricos com atividade inflamatória. Embora limite a auto-imunidade e reduza o dano tecidual colateral, em circunstâncias normais, também permite que o tumor crie um microambiente de resistência imune.(8)A interação entre PD-L1 das células tumorais e PD-1 das células T leva a uma

regulação negativa das células T, células essas que exibem um fenótipo caracterizado pela redução da produção de citocinas [IFN- $\gamma$  (interferão gama) e IL-2], bem como um aumento da apoptose das células T.(9)

Esta descoberta revelou um dos principais mecanismos que permitem que os tumores neutralizem as células T. O objetivo, então, é interromper esse ciclo e, portanto, preservar o sistema imunológico para combater o tumor. Surge assim uma classe de medicamentos, inibidores de checkpoint, que interrompem este mecanismo por um de dois meios. A primeira abordagem é a introdução de uma molécula que se liga ao recetor PD-1 da célula T evitando, deste modo, que a proteína tumoral PD-L1 o faça, enquanto a segunda consiste no bloqueio direto da proteína PD-L1 na membrana das células tumorais. (4)

Com base nestas descobertas desenvolveram-se fármacos, nomeadamente, os anticorpos anti PD-1 nivolumab e pembrolizumab, e os anticorpos anti PD-L1 atezolizumab e durvalumab.

Esta classe de fármacos demonstrou respostas superiores a outros anticorpos, muito provavelmente porque o bloqueio da via PD-1 atua localmente no microambiente do tumor. (10) Também são bem tolerados e apresentam um perfil de toxicidade favorável em comparação com a quimioterapia padrão que, entre outros efeitos secundários, pode causar citopenias e neuropatias.(11)

## **2. Nivolumab**

Nivolumab (BMS-936558, Opdivo®) é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que se liga e bloqueia o recetor PD-1 (12). Através de um processo de múltiplas etapas garantiu-se uma ligação altamente específica e de alta afinidade ao PD-1 e a capacidade de estimular respostas imunes. (13, 14)

Com a crescente necessidade de opções de tratamento, realizaram-se ensaios clínicos para comprovar a eficácia deste fármaco no tratamento do cancro do pulmão. Destacam-se dois ensaios randomizados de fase III, Cheque Mate 017 (ClinicalTrials.gov number,

NCT01642004)(15) e o Cheque Mate 057 (ClinicalTrials.gov number, NCT01673867)(16), que analisaram a eficácia do nivolumab no CPNPC escamoso e CPNPC não escamoso, respetivamente.

No estudo Cheque Mate 017, de 272 pacientes com CPNPC escamoso, selecionaram-se aleatoriamente 135 pessoas para receber nivolumab numa dose de 3 mg por quilo de peso corporal a cada 2 semanas, e 137 docetaxel a uma dose de 75 mg por metro quadrado de área de superfície corporal a cada 3 semanas. A sobrevida global mediana foi de 9,2 meses para o nivolumab versus 6,0 meses com docetaxel. O risco de morte foi 41% menor com o nivolumab do que com o docetaxel. Ao 1 ano, a taxa de sobrevida global foi de 42% com nivolumab versus 24% com docetaxel. A taxa de resposta foi de 20% com nivolumab versus 9% com docetaxel. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 3,5 meses com nivolumab versus 2,8 meses com docetaxel. A expressão do ligando PD-1 (PD-L1) não foi prognóstica nem preditiva de benefício. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foram relatados em 7% dos pacientes no grupo de nivolumab, em comparação com 55% dos doentes do grupo de docetaxel.(15)

No estudo Cheque Mate 057, após critérios de exclusão, selecionaram-se aleatoriamente 292 doentes de 792 elegíveis para receber nivolumab numa dose de 3 mg por quilo de peso corporal a cada 2 semanas, e 290 para receber docetaxel a uma dose de 75 mg por metro quadrado de área de superfície corporal a cada 3 semanas. A sobrevida global foi maior com o nivolumab do que com o docetaxel. A sobrevida global mediana foi de 12,2 meses entre 292 pacientes no grupo de nivolumab e 9,4 meses entre 290 pacientes no grupo docetaxel. Ao 1 ano, a taxa de sobrevida global foi de 51% com nivolumab versus 39% com docetaxel. Com acompanhamento adicional, a taxa de sobrevida global aos 18 meses foi de 39% com nivolumab versus 23% com docetaxel. A taxa de resposta foi de 19% com nivolumab versus 12% com docetaxel. Embora a sobrevida livre de progressão não favorecesse o nivolumab sobre o docetaxel (mediana, 2,3 meses e 4,2 meses, respetivamente), a taxa de sobrevida livre de progressão ao 1 ano foi maior com o nivolumab do que com o docetaxel (19% e 8%, respetivamente). O nivolumab foi associado a uma eficácia maior do que o docetaxel em todos os pontos finais em subgrupos definidos de acordo com os níveis pré-especificados de expressão da membrana tumoral ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  e  $\geq$

10%) do ligando PD-1. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 foram relatados em 10% dos pacientes no grupo de nivolumab, em comparação com 54% do grupo de docetaxel.(16)

Após a divulgação inicial destes resultados favoráveis em março de 2015, o nivolumab tornou-se o primeiro fármaco inibidor de checkpoint PD-1 a ser aprovado para uso em CPNPC escamoso avançado após quimioterapia (14, 17) e a 9 de Outubro do mesmo ano para todos os pacientes com CPNPC avançado após quimioterapia.

No ano de 2017 o Journal of Clinical Oncology publicou novos resultados destes estudos. As taxas de sobrevida global aos dois anos com nivolumab versus docetaxel foram 23% versus 8% em CPNPC escamoso e 29% versus 16% em CPNPC não escamoso; reduções relativas no risco de morte com nivolumab versus docetaxel permaneceram semelhantes às relatadas nas análises primárias. Respostas duradouras foram observadas com nivolumab; 10 (37%) de 27 com CPNPC escamoso e 19 (34%) de 56 com CPNPC não escamoso tiveram respostas contínuas após o seguimento mínimo de 2 anos. Nenhum paciente em nenhum grupo de docetaxel teve uma resposta contínua. Na análise comparativa, a redução relativa no risco de morte com nivolumab versus docetaxel foi de 28% e as taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento foram menores com nivolumab do que com docetaxel (qualquer grau: 68% v 88%; grau 3 a 4: 10% v55%). (18)

### **3. Pembrolizumab**

O Pembrolizumab (MK-3475, Keytruda®) é um anticorpo monoclonal de IgG4 humanizado que impede a ligação PD-1 e PD-L1/PD-L2, evitando assim a formação de sinais inibitórios nas células T com consequente restauração do reconhecimento do tumor pelas células T CD8 +. (12, 19)

O primeiro grande ensaio a examinar a expressão de PD-L1 como um biomarcador para a eficácia foi o ensaio KEYNOTE-001 (ClinicalTrials.gov number, NCT01295827)(20). (17)

O objetivo era avaliar a segurança, os efeitos secundários e a eficácia antitumoral do pembrolizumab em pacientes com CPNPC, mas também se procurou associar o nível de expressão do tumor PD-L1 a uma maior probabilidade de benefício deste fármaco.

Neste ensaio de fase I selecionaram-se 495 pacientes, dos quais 6 receberam pembrolizumab numa dose de 2 mg por quilograma de peso corporal a cada 3 semanas, 287 uma dose de 10 mg por quilograma de peso corporal a cada 3 semanas e 202 uma dose 10 mg por quilograma de peso corporal a cada 2 semanas. Os efeitos secundários registados mais comuns foram fadiga, prurido e diminuição do apetite, sem diferença clara de acordo com a dose ou o cronograma. A taxa de resposta objetiva foi de 19,4% e a duração de resposta mediana foi de 12,5 meses. A duração de sobrevida livre de progressão mediana foi de 3,7 meses e a duração de sobrevida global mediana foi de 12,0 meses. A expressão de PD-L1 em pelo menos 50% das células tumorais foi selecionada como o corte do grupo de treino. Entre os pacientes com proporção de pelo menos 50% no grupo de validação, a taxa de resposta foi de 45,2%. Entre todos os pacientes com proporção de pelo menos 50%, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 6,3 meses; A sobrevida global mediana não foi alcançada. (20)

Estes resultados levaram a que a 2 de outubro de 2015 a FDA aprovasse o Pembrolizumab para o tratamento do CPNPC PD-L1-positivo.

Mais recentemente, o ensaio KEYNOTE-010 (ClinicalTrials.gov, number NCT01905657) (21) avaliou o papel do pembrolizumab em doentes com CPNC avançado, previamente tratados, em que pelo menos 1% das células do tumor expressavam PD-L1.

Neste estudo aberto randomizado de fase II/III, 345 do total de 1034 doentes receberam pembrolizumab 2 mg/Kg, 346 pembrolizumab 10 mg/Kg e 343 docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>; todos a cada 3 semanas.

Nos pacientes que receberam pembrolizumab 2 mg/kg a sobrevida global mediana foi de 10,4 meses, com pembrolizumab 10 mg/kg foi de 12,7 meses e 8,5 meses com docetaxel. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 3,9 meses com pembrolizumab 2 mg/kg, 4,0 meses com pembrolizumab 10 mg/kg e 4,0 meses com docetaxel. Entre os pacientes com pelo menos 50% das células tumorais que expressam PD-L1, a sobrevida global foi significativamente maior com pembrolizumab 2 mg/kg do que com docetaxel



(mediana 14,9 meses versus 8,2 meses) e com pembrolizumab 10 mg/kg do que com docetaxel (17,3 meses versus 8,2 meses;). Do mesmo modo, para esta população de pacientes, a sobrevida livre de progressão foi significativamente maior com pembrolizumab 2 mg/kg do que com docetaxel (mediana 5,0 meses vs 4,1 meses) e com pembrolizumab 10 mg/kg do que com docetaxel (5,2 meses versus 4,1 meses). Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-5 foram menos comuns com o pembrolizumab do que com o docetaxel (43 [13%] de 339 pacientes com 2 mg/kg, 55 [16%] de 343 com 10 mg/kg e 109 [35%] de 309 dado docetaxel).

Mais recentemente dois estudos KEYNOTE-024 (ClinicalTrials.gov number, NCT02142738)(22) e o KEYNOTE-042 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02220894) avaliaram o pembrolizumab em monoterapia, em pacientes não tratados, comparando com tratamento docetaxel e quimioterapia à base de platina respetivamente. Foram selecionados pacientes com expressão de PD-L1 positiva. Têm sido anunciados resultados positivos destes ensaios o que corrobora a utilidade deste fármaco.

#### **4. Atezolizumab**

Atezolizumab (MPDL3280A) é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado de alta afinidade contra PD-L1, impedindo a ligação com PD-1 e B7-1 (CD-80). A inibição selectiva de PD-L1 permite que a PD-1 se ligue à PD-L2 e, desta forma, diminui o risco de pneumonite.(19)

A 18 de outubro de 2016, a FDA aprovou o atezolizumab para o tratamento de pacientes com CPNPC metastático cuja doença evoluiu durante ou após a quimioterapia à base de platina. Tornou-se, desta forma, o primeiro inibidor de checkpoint PD-L1 a ser aprovado.

Esta aprovação baseou-se nos resultados consistentes em eficácia e segurança apresentados por dois ensaios clínicos internacionais, randomizados e abertos (OAK e POPLAR), num universo de 1137 pacientes com CPNPC.

O ensaio BIRCH (ClinicalTrials.gov.Identifier: NCT02031458) (23) teve um importante papel inicial. Neste estudo avaliou-se o atezolizumab no tratamento de CPNPC avançado com expressão de PD-L1  $\geq 5\%$  e sem metástases no SNC. Foi administrado Atezolizumab 1,200 mg intravenoso a cada 3 semanas e dividiram-se em 3 coortes conforme tratamento prévio: Coorte 1, como 1ª linha; Coorte 2, como 2ª linha; Coorte 3, como 3ª linha ou superior.

O objetivo primário do estudo foi determinar ORR, que para os Coortes 1, 2 e 3 foram 24%, 19% e 19%, respetivamente.(24)

O ensaio OAK (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02008227) (25) avaliou o papel de atezolizumab em CPNPC previamente tratado. Este estudo comparou o atezolizumab com docetaxel em pacientes com CPNPC avançado (escamosas ou não-escamoso) que haviam progredido em um a dois regimes de quimioterapia anteriores.

Entre 11 de março de 2014 e 29 de abril de 2015, 1225 pacientes foram recrutados. Na população primária, 425 pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber atezolizumab e outros 425 pacientes para receber docetaxel. A mediana de sobrevida global foi de 13,8 meses com atezolizumab vs 9,6 meses com docetaxel. A sobrevida global mediana foi de 15,7 meses com atezolizumab vs 10,3 meses com docetaxel,. Os pacientes do subgrupo com PD-L1 baixo ou indetetável também tiveram uma melhor sobrevida com atezolizumab, com uma sobrevida global mediana de 12,6 meses versus 8,9 meses. A melhoria na sobrevida foi semelhante tanto na histologia escamosa, como na não escamosa. Menos pacientes tiveram eventos adversos de grau 3 ou 4, relacionados com o tratamento com atezolizumab (15%) versus docetaxel (43%).

No ensaio POPLAR (ClinicalTrials.gov.Identifier: NCT01903993) (26), entre 5 de agosto de 2013 e 31 de março de 2014, 144 pacientes foram aleatoriamente selecionados para o grupo atezolizumab e 143 para o grupo docetaxel. 142 pacientes receberam pelo menos uma dose de atezolizumab e 135 receberam docetaxel. A sobrevida global na população de intenção de tratar foi de 12,6 meses para atezolizumab versus 9,7 meses para docetaxel. A melhoria na sobrevida global foi associada ao aumento da expressão de PD-L1. No grupo de atezolizumab, 11 (8%) pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos e 30 (22%) pacientes no grupo do docetaxel. 16 (11%) pacientes no grupo atezolizumab versus

52 (39%) pacientes no grupo docetaxel apresentaram eventos adversos de grau 3-4 relacionados com o tratamento. <1% (n=1) do grupo atezolizumab versus 2% (n=3) do grupo do docetaxel morreram de um evento adverso relacionado com o tratamento.

## 5. Durvalumab

O Durvalumab (MEDI-4736) é uma imunoglobina G1  $\kappa$  anti-PD-L1 mAb de anti-imunidade, selectiva e de alta afinidade; (27) impede a ligação a PD-1 e CD80 (B7-1). (19) Não afeta a interação entre PD-1 e PD-L2, o que pode evitar imuno-toxicidade associada a esta ligação.(28)

Os seus efeitos adversos, atividade farmacocinética e antitumoral foram avaliadas no ensaio NCT01693562. Neste estudo de fase I / II avaliou-se a segurança e eficácia do durvalumab, em monoterapia, em pacientes com CPNPC avançado e noutros tumores sólidos.

Neste estudo foi administrado Durvalumab 10 mg/kg durante 12 meses a pacientes não tratados com CPNPC escamoso ou não escamoso fase IIIB/IV documentado histologicamente ou citologicamente. PD-L1 + foi definido expressão PD-L1  $\geq 25\%$  das células tumorais. Dos pacientes, 15 foram inicialmente selecionados independentemente do perfil de PD-L1. Após uma alteração de protocolo, a inscrição foi restrita a pacientes com PD-L1 +.

A partir de 14 de dezembro de 2015, 59 pacientes (48 PD-L1 +; 9 PD-L1-) receberam uma média de 8 doses (intervalo 1-27). Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados em 51% dos pacientes; os mais frequentes foram fadiga (15%), diarreia (12%) e diminuição do apetite (10%). Foram notificados eventos adversos de Grau  $\geq 3$  relacionados com o fármaco em 9% dos pacientes. Eventos adversos relacionados com o fármaco, dentro dos quais o mais frequente foi diarreia (2 pacientes), levaram à descontinuação em 4 pacientes (7%). Cinquenta e dois pacientes (23 escamoso; 29 não-escamoso) foram avaliados durante  $\geq 12$  semanas de seguimento. O ORR (CR confirmado e PR) foi de 25% (11/43 PD-L1 +; 1/8 PD-L1-) e a taxa de controle da doença em  $\geq 12$  semanas

foi de 56% (24/43 PD-L1 +; 4/8 PD -L1-). ORR foi semelhante para SQ (26%) e não-SQ (24%). As respostas estão em andamento em 9/13 pacientes respondentes (duração do intervalo de resposta: 5,7+ a 70,1 semanas). (29)

Em virtude destes promissores resultados, desenvolveram-se mais ensaios para avaliar o Durvalamab, em monoterapia, como o ensaio de fase II ATLANTIC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02087423) e o ensaio de fase III PACIFIC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02125461), em combinação com quimioterapia, como o ensaio de fase IB do Canadian Cancer Trials Group (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02273375) e o ensaio de fase III POSEIDON (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03164616). (30)

Enquanto os inibidores PD-L1/PD-1 impedem a inibição da função das células T, os inibidores da via CTLA-4 expandem o número e diversidade de células T reativas ao tumor. (27) Para testar a hipótese de que a combinação de inibição de PD-1/PD-L1 com inibição de CTLA-4 pode mostrar efeito sinérgico relevante, desenvolveram-se vários ensaios tais como o ensaio de fase IB Study 006 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02000947) e os ensaios de fase III ARTIC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02352948), NEPTUNE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02542293) e MYSTIC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02453282) (30)

Embora a FDA apenas tenha aprovado este fármaco para o tratamento de carcinoma urotelial, os resultados apresentam-se favoráveis a uma possível aprovação para CPNPC num futuro próximo.

## Discussão

Ao compreender a carcinogénese, quer através da sua fisiologia celular e molecular, quer através da identificação do papel do sistema imunológico nestes processos, percebeu-se que terapias dirigidas ao bloqueio destes mecanismos poderiam traduzir-se em tratamentos mais eficazes e com menores efeitos adversos. Deste modo, a imunoterapia emerge como uma nova arma terapêutica contra o cancro, incluindo o CPNPC.

Os estudos que avaliaram os fármacos inibidores de checkpoint PD-1 e PD-L1 no cancro do pulmão, nomeadamente Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab e Durvalumab, apresentaram resultados muito satisfatórios. Percentagens de sobrevida e efeitos adversos mais favoráveis, mas também respostas mais duradouras tornaram este tratamento numa opção incontornável no combate ao cancro do pulmão. O perfil de segurança destes fármacos parece ser mais tolerável e mais facilmente revertido em comparação com os tratamentos à base de docetaxel.

Uma vez que a carcinogénese interage com o sistema imunológico através de mecanismos complexos e ainda não muito bem compreendidos, é difícil para o clínico prever que pacientes terão maior probabilidade de beneficiar deste tratamento e, desta forma, fazer a melhor seleção possível. Atualmente, a expressão de PD-L1 é o único biomarcador utilizado. O Pembrolizumab está aprovado para pacientes cuja expressão de PD-L1 tumoral seja positiva, enquanto que não é necessário este requisito para o tratamento com o Atezolizumab e Nivolumab. Este aspeto continua a representar um obstáculo ao tratamento, uma vez que este marcador não é um preditivo ideal de benefício na terapêutica.

Por forma a conhecer mais detalhadamente quais as toxicidades e como as evitar ou contornar, identificar e caracterizar biomarcadores e otimizar a posologia de tratamento, decorrem atualmente ensaios clínicos que avaliam os diversos parâmetros destes fármacos em todos os estágios da doença, em diversas linhas de tratamento e como monoterapia ou em terapia combinada. Estes estudos servirão, porventura, para esclarecer e expandir o seu uso no CPNPC.

Numa análise geral, os resultados da imuno-oncologia têm sido muito promissores fomentando altas expectativas num futuro onde os pacientes com CPNPC tenham mais e melhores opções de tratamento, levando esperança de tratamento e sobrevida aos pacientes atingidos por esta doença tão devastadora.

## Bibliografia

1. Madureira P, de Mello RA, de Vasconcelos A, Zhang Y. Immunotherapy for lung cancer: for whom the bell tolls? *Tumour Biol.* 2015;36(3):1411-22.
2. Domingues D, Turner A, Silva MD, Marques DS, Mellidez JC, Wannesson L, et al. Immunotherapy and lung cancer: current developments and novel targeted therapies. *Immunotherapy.* 2014;6(11):1221-35.
3. Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: potential targets for immunotherapy. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):551-63.
4. Nogrady B. Lung Cancer. *Nature Outlook.* 2014;513(7517):10-1.
5. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999;5(12):1365-9.
6. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-34.
7. Sundar R, Soong R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;85(2):101-9.
8. Asmar R, Rizvi NA. Immunotherapy for Advanced Lung Cancer. *Cancer J.* 2015;21(5):383-91.
9. Rijavec E, Genova C, Alama A, Barletta G, Sini C, Pronzato P, et al. Role of immunotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2014;10(1):79-90.
10. Shanker A, Dikov MM, Carbone DP. Promise of Immunotherapy in Lung Cancer. *Prog Tumor Res.* 2015;42:95-109.
11. Waqar SN, Morgensztern D. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: are we on the cusp of a new era? *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(8):871-3.
12. Califano R, Kerr K, Morgan RD, Lo Russo G, Garassino M, Morgillo F, et al. Immune Checkpoint Blockade: A New Era for Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(9):59.
13. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol.* 2015;11(9):1307-26.
14. Keating GM. Nivolumab: a review in advanced squamous non-small cell lung cancer. *Drugs.* 2015;75(16):1925-34.

15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
17. Garon EB. Current Perspectives in Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol*. 2015;42 Suppl 2:S11-8.
18. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924-33.
19. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, Palazzolo G, Gridelli C. Novel immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(12):1571-81.
20. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
21. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
22. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csomos T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
23. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Janne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2781-9.
24. Wakelee H, Patel JD, Heist R, Balmanoukian A, Besse B, Felip E, et al. ORAL01.04: Phase II Trial of Atezolizumab for Patients with PD-L1-Selected Advanced NSCLC (BIRCH): Updated Efficacy and Exploratory Biomarker Results: Topic: Medical Oncology. *J Thorac Oncol*. 2016;11(11S):S251-S2.
25. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.



26. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
27. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(2):196-211.
28. Seetharamu N, Preeshagul IR, Sullivan KM. New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer - impact of atezolizumab. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017;8:67-78.
29. al. ASKSSAe. Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016.
30. Mezquita L, Planchard D. Durvalumab in non-small-cell lung cancer patients: current developments. *Future Oncol*. 2017.

## **Anexos**



**ISSN 1806-3713 versão impressa**  
**ISSN 1806-3756 versão online**

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Critérios de autoria](#)
- [Apresentação e submissão dos manuscritos](#)
- [Preparo do manuscrito](#)
- [Envio](#)

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol)** ISSN-**1806-3713**, publicado mensalmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após aprovação pelo Conselho Editorial serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal ([www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br), ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em inglês. A partir do volume 35, os custos relativos à revisão do texto e tradução para o inglês dos artigos aceitos serão repassados, em parte, aos autores. Do mesmo modo, os autores que optarem pela publicação de figuras coloridas terão essa despesa cobrada. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal por email ou telefone, para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o Jornal Brasileiro de Pneumologia adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. As intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc".

A Revista adota o sistema Ithenticate para identificação de plágio.

Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

### Critérios de autoria

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o

autor participou em pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva, e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores, auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos, não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial.

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho.

### **Apresentação e submissão dos manuscritos**

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço [www.jornaldepneumologia.com.br/sqp](http://www.jornaldepneumologia.com.br/sqp). Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br).

Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Instruções especiais se aplicam para a confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui ([Lista de Abreviaturas e Siglas](#)). Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Ao longo do texto igualmente evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: ". . . esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) . . ."

No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: ". . . tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) . . ."

## Preparo do manuscrito

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

**Resumo:** Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve exceder 100 palavras.

**Abstract:** Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

**Descritores e Keywords:** Deve ser fornecido de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

### Texto:

**Artigos originais:** O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas.

Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Método e Resultado somente.

**Revisões e Atualizações:** Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de grande interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

**Relatos de Casos:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos apresentados exceder 3, o manuscrito será classificado como uma **Série de Casos**, e serão aplicadas as mesmas regras de um artigo original.

**Comunicações Breves:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou

figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

**Cartas ao Editor:** Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 800 palavras e não relacionando mais do que 6 referências bibliográficas. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as demais em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>)

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato "Vancouver Style", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

### Exemplos:

#### Artigos Originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1204-13.

#### Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:A863.

#### Capítulos de Livros

3. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of Immunology*. 1st ed. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

#### Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/Tb, 1994;178:1-24.

#### Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

## Artigos Publicados na Internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

## Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

## Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

**Outras situações:**

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão ser seguidas as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>. Exemplos adicionais para situações especiais de citações bibliográficas podem ser obtidos em [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

**Envio**

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:  
Rogerio Souza  
Editor-Chefe do **Jornal Brasileiro de Pneumologia**

SCS Quadra 1, Bl. K salas 203/204 - Ed. Denasa  
CEP: 70.398-900 Brasília - DF  
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030, 0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18 ramal 211

Email do **Jornal Brasileiro de Pneumologia**:  
[jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br) (Assistente Editorial Luana Campos)

[\[Home\]](#) [\[Sobre a revista\]](#) [\[Corpo editorial\]](#) [\[Assinaturas\]](#)



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**  
**SCS Quadra 1, Bl. K salas 203/204**  
**70398-900 - Brasília - DF - Brasil**  
**Fone/Fax: 0800 61 6218**  
**(55 61)3245-1030/6218**



[jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)